



TITLE:

Physiologic Thymic Involution Underlies
Age-Dependent Accumulation of
Senescence-Associated CD4+ T cells(
Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Sato, Kyosuke

CITATION:

Sato, Kyosuke. Physiologic Thymic Involution Underlies Age-Dependent Accumulation of Senescence-Associated CD4+ T cells. 京都大学, 2018, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2018-03-26

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.r13160>

RIGHT:

Copyright 2017. The American Association of Immunologists, Inc.

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	佐 藤 郷 介
論文題目	Physiologic Thymic Involution Underlies Age-Dependent Accumulation of Senescence-Associated CD4+ T cells (生理的胸腺退縮は加齢に伴う老化関連 CD4+ T細胞増加の一因である)		
(論文内容の要旨)			
<p>免疫系老化は、易感染性、慢性炎症傾向、自己免疫リスクの増大などを主徴とし、加齢に伴う多様な慢性疾患の共通基盤要因と考えられている。PD-1+CD153+のメモリー形質 CD4 陽性 T 細胞は、加齢に伴い徐々に増加し特徴的な細胞老化形質を示すことから「老化関連 T 細胞（Senescence-associated T cells、略して SA-T 細胞）」と呼ばれ、免疫老化の表現型において重要な役割を果たすと考えられている。本研究では、SA-T 細胞の加齢に伴う増加をもたらす要因の解明を目的とし、特に生理的胸腺退縮の影響を検討した。2 年齢の老齢マウスでは胸腺退縮により新規 T 細胞産生能は殆ど失われているが、末梢 T 細胞の恒常性増殖により個体全体の T 細胞集団サイズは保持されていると考えられている。無処置の老齢マウスに標識したナイーブ CD4 陽性 T 細胞を移入すると、細胞は自発的に強い増殖反応を示し、少なくとも 8 回以上の細胞分裂を経て PD-1+ CD153+メモリー形質の SA-T 細胞へ移行することが明らかとなった。他方、2 ヶ月齢の若齢マウスにナイーブ CD4 陽性 T 細胞を移入しても自発的細胞増殖は殆ど起こらず SA-T 細胞の生成も認められなかった。この老齢マウスにおける SA-T 細胞の生成が T 細胞減少に伴う恒常性増殖によることを確認するために、γ線照射マウスや遺伝的 T 細胞欠損マウスにおいて同様の実験を行った。その結果、ナイーブ CD4 陽性 T 細胞の強い恒常性増殖による頻回の細胞分裂の結果として SA-T 細胞が生成することが確認された。これらの SA-T 細胞は、老化関連遺伝子(<i>Cip1</i>, <i>Ink4b</i>)、濾胞性 T 細胞関連遺伝子(<i>Bcl6</i>, <i>Cebpa</i>)、多様な炎症性サイトカインの高発現、ヘテロクロマチンの増加、自発性胚中心反応の誘導など老齢マウスにおける SA-T 細胞と全く同等の性状を示した。次に、生理的恒常性増殖反応における胸腺の機能的関与を検討した。若齢マウスに胸腺摘出を行うと、恒常性増殖反応が正常マウスに比し早期から顕著となりこれにともない SA-T 細胞の生成も有意に加速された。他方、約 1 年齢のマウスへの胎児由来胸腺を腎臓皮膜下に移植しておく、その後の恒常性増殖は抑制されるとともに、SA-T 細胞の増加も有意に遅延することが示された。これらの結果は、加齢に伴う SA-T 細胞の増加と蓄積は、生理的胸腺退縮による新規 T 細胞産生の低下とそれに伴う代償性の末梢 T 細胞の恒常性増殖反応の持続に起因することを示すものである。本研究により、免疫老化の進行に生理的胸腺組織退縮が重要な役割を担っていることが強く示唆された。</p>			

<p>（論文審査の結果の要旨）</p> <p>加齢に伴い徐々に増加し特徴的な細胞老化形質を示す PD-1⁺CD153⁺のメモリー形質 CD4 陽性 T 細胞は「老化関連 T 細胞（Senescence-associated T cells、SA-T 細胞）」と呼ばれ、免疫老化の表現型において重要な役割を果たすと考えられるが、その増加要因については不明の点が多い。本研究では、老齢マウスにおいて強い末梢 T 細胞の恒常性増殖応答が惹起されており、頻回の細胞増殖の結果、PD-1⁺CD153⁺のメモリー形質 CD4 陽性 T 細胞が生成されることを明らかにした。この CD4 陽性 T 細胞は、恒常性増殖の古典的マウスモデルを用いた解析から、老齢マウスにおける SA-T 細胞と全く同等の性状を示すことも明らかとなった。さらに、若齢マウスでの胸腺摘出から早期より恒常性増殖が顕著となり SA-T 細胞増加は加速すること、また胸腺退縮後の新規 T 細胞産生保持を目的とした中程度老齢マウスにおける異所性の胸腺移植から、老化後の恒常性増殖は抑制され SA-T 細胞増加も抑制されることを明らかにし、生理的胸腺退縮を契機とする新規 T 細胞産生の低下により末梢 T 細胞の恒常性増殖が誘導され、その結果 SA-T 細胞が増加することを示した。以上の研究は、加齢に伴う SA-T 細胞増加の要因の解明に貢献し免疫老化の細胞生物学的制御機構の解明および SA-T 細胞増加を伴う疾患の理解に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成30年1月23日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
<p>要旨公開可能日： 年 月 日 以降</p>			